



## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **09095440 A**(43) Date of publication of application: **08 . 04 . 97**

(51) Int. Cl.

**A61K 9/19**  
**A61J 3/02**  
**A61K 9/14**  
**A61K 9/16**  
**A61K 45/00**  
**A61K 47/32**  
**A61K 47/34**  
**A61K 47/36**  
**A61K 47/38**

(21) Application number: **07277032**(22) Date of filing: **29 . 09 . 95**(71) Applicant: **ROUSSEL MORISHITA KK**(72) Inventor: **MURAI KOJI**  
**NOMURA SHIGEYUKI****(54) SUSTAINED RELEASE PREPARATION AND ITS PRODUCTION**

(57) Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To produce a flotation type sustained release preparation capable of solving the problems of conventional flotation type sustained release preparations, giving stable flotation ability in digestive tracts for long times, and capable of arbitrarily sustaining the release of a medicinal substance without deteriorating the quality of the preparation and without requiring a complicated production process.

**SOLUTION:** This sustained release preparation is

obtained by lyophilizing a flowable mixture containing a medicinal substance, a hydrogel-forming polymer and water. In the sustained release preparation, the mixture contains water in an amount of 25-95W/V% and the hydrogel-forming polymer in an amount of 5-75W/V%, and the hydrogel-forming polymer preferably comprises one or more kinds of compounds selected from polymeric compounds such as hydroxypropyl cellulose. The sustained release preparation is obtained by charging the flowable mixture containing the medicinal substance, the hydrogel-forming polymer and water in pockets formed in synthetic resin sheets and subsequently lyophilizing the charged mixture.

COPYRIGHT: (C)1997,JPO

PAT-NO: JP409095440A

DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 09095440 A

TITLE: SUSTAINED RELEASE PREPARATION AND ITS PRODUCTION

PUBN-DATE: April 8, 1997

INVENTOR-INFORMATION:

NAME

MURAI, KOJI

NOMURA, SHIGEYUKI

ASSIGNEE-INFORMATION:

NAME

ROUSSEL MORISHITA KK

COUNTRY

N/A

APPL-NO: JP07277032

APPL-DATE: September 29, 1995

INT-CL (IPC): A61K009/19, A61J003/02 , A61K009/14 , A61K009/16 , A61K045/00  
 , A61K047/32 , A61K047/34 , A61K047/36 , A61K047/38

ABSTRACT:

PROBLEM TO BE SOLVED: To produce a flotation type sustained release preparation capable of solving the problems of conventional flotation type sustained release preparations, giving stable flotation ability in digestive tracts for long times, and capable of arbitrarily sustaining the release of a medicinal substance without deteriorating the quality of the preparation and without requiring a complicated production process.

SOLUTION: This sustained release preparation is obtained by lyophilizing a flowable mixture containing a medicinal substance, a hydrogel-forming polymer and water. In the sustained release preparation, the mixture contains water in an amount of 25-95W/V% and the hydrogel-forming polymer in an amount of 5-75W/V%, and the hydrogel-forming polymer preferably comprises one or more kinds of compounds selected from polymeric compounds such as hydroxypropyl cellulose. The sustained release preparation is obtained by charging the flowable mixture containing the medicinal substance, the hydrogel-forming polymer and water in pockets formed in synthetic resin sheets and subsequently lyophilizing the charged mixture.

COPYRIGHT: (C)1997,JPO

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K	9/19		A 6 1 K 9/14	E
A 6 1 J	3/02		A 6 1 J 3/02	Z
A 6 1 K	9/14		A 6 1 K 9/16	E
	9/16			K
45/00				
審査請求 未請求 請求項の数4 F D (全 5 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願平7-277032

(22) 出願日 平成7年(1995)9月29日

(71) 出願人 000191766

ルセル森下株式会社

東京都港区赤坂2丁目17番51号

(72) 発明者 村井 孝次

滋賀県近江八幡市加茂町950番地

(72) 発明者 野村 繁幸

滋賀県野洲郡野洲町南桜1460番地75号

## (54) 【発明の名称】 徐放性製剤およびその製造方法

## (57) 【要約】

【目的】 本発明の目的は、従来の浮遊型徐放性製剤の問題点を解決し、消化管内で長時間安定した浮遊能が得られ、かつ薬物の放出を任意に持続化することができる浮遊型徐放性製剤を提供することにある。さらに、徐放性製剤を製造するにあたり、製剤品質を損なうことなくまた、複雑な製造工程を必要とせず製剤化できる徐放性製剤を提供することにある。

【構成】 本発明は、薬物、ヒドロゲル形成性高分子及び水を含む流動性の混合物を凍結乾燥した徐放性製剤である。また、前記徐放製剤において、混合物中に水が25～95W/V%、ヒドロゲル形成性高分子が5～75W/V%含まれた徐放性製剤であり、また、ヒドロゲル形成性高分子がヒドロキシプロピルセルロース等の高分子化合物から選ばれた1種又は2種以上である徐放性製剤である。さらに、本発明は、薬物、ヒドロゲル形成性高分子及び水を含む流動性の混合物を、合成樹脂製シートに複数形成されたポケット内に充填し凍結乾燥する徐放性製剤の製造方法である。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 薬物、ヒドロゲル形成性高分子および水を含む流動性の混合物を凍結乾燥することを特徴とする徐放性製剤。

【請求項2】 混合物中に水が25～95W/V%、ヒドロゲル形成性高分子が5～75W/V%含まれることを特徴とする請求項1記載の徐放性製剤。

【請求項3】 ヒドロゲル形成性高分子がヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、カルボキシビニルコポリマー、ポリエチレンオキサ이드、プルランおよびメタクリル酸コポリマーから選ばれた1種又は2種以上であることを特徴とする請求項1から3記載のいずれか1項に記載の徐放性製剤。

【請求項4】 薬物、ヒドロゲル形成性高分子および水を含む流動性の混合物を、合成樹脂製シートに複数形成されたポケット内に充填し凍結乾燥することを特徴とする徐放性製剤の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、生体内で薬物の溶出を持続させることができる徐放性製剤およびその製造法に関し、より詳しくは、胃液中に長時間にわたって浮遊し、かつ薬物の溶出を持続させることができる浮遊型の徐放性製剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】経口投与製剤において、薬物の溶出を持続化した各種の徐放性製剤が提案されている。しかし、例えば、一日一回投与で長時間治療効果が得られるとした従来の徐放性製剤は、安定した治療効果が得られない等の多くの問題が残されている。特に、吸収部位特異性を有する薬物や胃あるいは小腸上部等の消化管内の特定部位にて直接作用し治療効果を示す薬物については、単に薬物の溶出を遅延させた製剤とした場合、製剤が作用部位を短時間で通過してしまうと持続的な治療効果を得ることができない。

【0003】従来、薬物の溶出を遅延させる方法としては、ヒドロゲル形成性高分子を用いた徐放性製剤が種々提案されている。例えば、特公昭58-17445公報では、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを用いた徐放性製剤が開示されている。また、特開平2-300126公報では、ポリ(メタ)アクリル酸エステルからなる徐放性製剤が開示されている。しかし、前記の提案は製剤からの薬物溶出を持続させただけで、製剤が作用部位を短時間で通過した場合の問題点は解決されていない。

【0004】かかる問題点を解決させるため、種々の浮遊型の徐放性製剤が提案されている。その代表的な例としては、胃液に浮遊する胃内滞留型持続性製剤が挙げられる。例えば、特公昭55-12411公報には、中空

材料の外皮に薬物を含有せしめた胃内滞留型固形製剤が開示されている。前記浮遊能をもつ中空材料としては、硬カプセル、軟カプセル、あらかじめ発泡させたスチロールやライスなどが利用されている。しかし、前記中空材料がもろく、また、その表面に薬物を担持させても容易に胃液が製剤中に浸透することから薬物の溶出を長時間持続させることは困難である。中空材料を利用した同様な提案として特開平4-41437公報開示が挙げられるが、前記の例と同様に中空素材の表面に薬物を担持させるために、複雑な製造工程を必要とし大量生産可能な実用性のある提案とはいえない。

【0005】また、特開昭62-195323公報には、添加剤として炭酸水素ナトリウム等の重炭酸塩に有機酸を組み合わせ用い、消化管内で両添加剤が発泡することを利用して浮遊能を得る方法が開示されている。また、特開平5-194195公報には、ヒドロゲル形成性高分子やポリウロン酸のポリマーなどを充填したカプセルが消化管内で崩壊する際、前記添加剤が消化管内の水分と接触してゲル化するときカプセル内に残っている空気を抱き込むかたちでゲル化することを利用してカプセル剤を浮遊させる方法が開示されている。

【0006】しかしながら、前述の浮遊型徐放性製剤は、いずれも製剤が経口投与されてから浮遊能を得るまである程度の時間を必要とするため、胃内でまだ十分浮遊していない状態のまま胃から排出されてしまう可能性がある。この問題を解決する提案として、特開昭58-57315公報には、あらかじめ比重1以下の添加剤を製剤中に含有させることにより、短時間で製剤を浮遊させる方法が開示されている。ところが、この方法では、製剤全体の比重を1以下にするために多量の添加剤を使用する必要があり、製剤中の薬物比率が小さくなり製剤を小型化することが困難である。さらに、比重1以下の添加剤は、嵩高く、流動性が悪いなど製剤化に適した粉体特性を得ることが困難で、目的とする剤形を品質変動なく製造するためには複雑な製造工程を必要とする。

## 【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、従来の浮遊型徐放性製剤の問題点を解決し、消化管内で長時間浮遊し、かつ薬物の溶出を持続化することができる浮遊型徐放性製剤を提供することにある。さらに、徐放性製剤を製造するにあたり、製剤品質を損なうことなくまた、複雑な製造工程を必要とせず大量生産できる徐放性製剤を提供することにある。

## 【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、従来の浮遊型徐放性製剤の問題点を解決すべく、種々の浮遊化技術を検討する中、これまで薬物の速溶化、安定化を目的として使用されていた凍結乾燥を利用し、また凍結乾燥するに適切な添加剤を選択することにより前述の課題を解決することが可能であるとの知見を得、本発明を完成す

るに至った。

【0009】前述の知見に基づき完成した本発明は、薬物、ヒドロゲル形成性高分子および水を含む流動性の混合物を凍結乾燥した徐放性製剤である。また、前記徐放製剤において、混合物中に水が25～95W/V%、ヒドロゲル形成性高分子が5～75W/V%含まれた徐放性製剤であり、また、ヒドロゲル形成性高分子がヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、カルボキシビニルコポリマー、ポリエチレンオキサイド、プルランおよびメタクリル酸コポリマーから選ばれた1種又は2種以上である徐放性製剤である。さらに、本発明は、薬物、ヒドロゲル形成性高分子および水を含む流動性の混合物を、合成樹脂製シートに複数形成されたポケット内に充填し凍結乾燥する徐放性製剤の製造方法である。

【0010】本発明において、薬物はヒドロゲル形成性高分子と共に、水を含む液に溶解もしくは懸濁、分散して液状あるいはペースト状の流動性の混合物として調製される。混合物中の各成分の組成割合としては、薬物とヒドロゲル形成性高分子を均一に含有させるため、また、混合物を冷却、凍結乾燥する際に減圧下で混合物の形状を保持させるため、さらに凍結乾燥時および乾燥後に製剤が縮小したり粉化したりするのを防止するために、混合物中の水が25～95W/V%、ヒドロゲル形成性高分子が5～75W/V%の割合で含まれていることが好ましく、より好ましくは水が40～60W/V%、ヒドロゲル形成性高分子が15～35W/V%の割合で含まれていることが望ましい。なお、混合物中に必要に応じて界面活性剤や可溶化剤を加えたり、結晶セルロースや乳糖などの賦形剤やアスコルビン酸などの抗酸化剤を加えても良い。

【0011】本発明において、ヒドロゲル形成性高分子としては、水あるいは水を含む液でゲル化するものであれば良く、例えば、合成高分子ではセルロース誘導体をはじめとする各種結合剤やメタクリル酸コポリマーをはじめとする各種コーティング剤等が挙げられる。また、天然高分子では、アルギン酸、キサンタンガムなどの各種増粘剤や、デキストリン、 $\alpha$ 化デンプンなどの結合剤などが挙げられる。好ましいヒドロゲル形成性高分子としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、カルボキシビニルコポリマー、ポリエチレンオキサイド、プルランおよびメタクリル酸コポリマーより選ばれた1種又は2種以上を挙げることができる。

【0012】本発明の徐放性製剤として好ましい薬物としては、例えば、血中からの消失の早い薬物（例えば、アセトアミノフェンやエモルファゾンなど）、吸収部位特異性の高い薬物（例えば、フロセミドやリボフラビン

など）、胃内あるいは十二指腸内での局所作用を目的とする薬剤（ロキシロマイシンやクラリスロマイシンなど）などが挙げられる。また、本発明に用いることのできる薬物は、水に溶けるかもしくは分散するものであれば良く、たとえ水に溶けにくくかつ分散しにくい薬物であっても界面活性剤や可溶化剤を加えることにより適用可能となる。さらに、本発明によって、これまで製剤化することが困難とされてきた、常温で水あめ状の薬物や、熱に不安定な薬物にも適用可能である。

【0013】本発明の徐放性製剤を製造するには、薬物、ヒドロゲル形成性高分子および水を含む流動性の混合物を、凍結乾燥用の材料充填容器に入れ、氷点下好ましくは-40℃以下に急冷して凍結し、凍結乾燥機にて水を蒸発させる。なお、凍結乾燥は一般に用いられている方法に準じて行えば良い。凍結乾燥用の材料充填容器は、所望する最終剤形によってその形状等を選択する。例えば、直径1cm、深さ0.4cmの有底円筒形の材料充填容器に入れ、凍結乾燥後にこの容器から乾燥された固形物を取り出せば、一般の錠剤の形状になる。一方、比較的大きな凍結乾燥用の材料充填容器に混合物を入れ凍結乾燥後に固形物を取り出し、これを切るか破碎することによって顆粒あるいは散剤を製造し得る。また、この顆粒や散剤を空カプセルに充填すればカプセル剤となる。

【0014】本発明の徐放性製剤を製造するに当たり、凍結乾燥用の材料充填容器を用いない方法としては、あらかじめ氷点下好ましくは-40℃以下に冷したアルコールなどの有機溶媒に調製した流動性の混合物を滴下して凍結させ微少な球形の凍結物を得た後、これを凍結乾燥することにより球形の顆粒剤を製造することができる。本発明の好ましい製造方法としては、凍結乾燥用の材料充填容器として合成樹脂シートに複数のポケットが形成されたPTP包装用の薬剤充填シートを用い、そのポケットに本発明の混合物を入れ凍結乾燥する製造方法を挙げることができる。この製造方法を用いれば、凍結乾燥工程に包装工程の一部を組み込むことが可能となり効率よく本発明の徐放性製剤を製造し得る。

【0015】

【作用】本発明において、凍結乾燥により水分が昇華して固体となった混合物は、ヒドロゲル形成性高分子内に水が昇華した後に残った微細な空胞が存在するため比重が1以下の優れた浮遊能を持つ徐放性製剤となる。よって、薬物あるいは必要により加えた他の添加剤が極端に比重が大きい場合をのぞき、本発明の徐放性製剤は胃液中で長時間浮遊する浮遊型製剤となる。なお、凍結乾燥後の混合物に各種の被膜を施すなどその表面を加工することは、製剤の見掛け比重を1以下に保つ限り自由に行うことができる。その際、本発明の徐放性製剤は、ヒドロゲル形成性高分子の結合剤としての作用により、コーティング中に製剤が摩擦により粉末化したり、持続時間

が短くなるなどの不都合は生じない。

【0016】本発明の徐放性製剤を投与すると、製剤はその比重が1以下であるので胃液中で浮遊し、さらに胃液と接触している製剤表面がヒドロゲル形成性高分子によりゲル化して製剤内部に胃液が浸透するのを遅らせる。その後、時間の経過とともに徐々に胃液が製剤内部まで浸透し、水の浸透した部分の薬物は徐々に製剤外に溶出する。その後、製剤全体に水が浸透して製剤に浮遊能がなくなったときはじめて胃から排出される。

【0017】前述の製剤特性から、本発明の徐放性製剤は製剤内部へ浸透する水の浸透速度を制御することによって任意の持続性を付与することができ、具体的にはヒドロゲル形成性高分子の添加量やその粘度、薬物や添加剤の水に対する溶解性や撥水性の度合を調製して制御する。

#### 【0018】

【実施例】本発明を以下の実施例によって具体的に説明する。

#### 実施例1

アセトアミノフェン150gとヒドロキシプロピルセルロース（HPC-M；日本遭達）150gと水300gを卓上ミキサーに入れ、5分間練合してペースト状の混合物を得た。続いて、合成樹脂製PTPシートに0.6CCの充填容積を持つ棒状のポケットを複数成型し、前記混合物を各ポケットに流し込み-80℃に急速冷却し凍結した。次に、この凍結品を凍結乾燥機に入れ凍結乾燥した。乾燥後、PTPシートのポケットから乾燥された混合物取り出し、300mg中アセトアミノフェンを150mg含有する浮遊型徐放性製剤を得た。

#### 【0019】実施例2

実施例1のヒドロキシプロピルセルロースに換えてヒドロキシプロピルメチルセルロース（メトロゾ60-SH；信越化学）150gを用いた以外は実施例1と同様にして、アセトアミノフェンを300mg中150mg含有する浮遊型徐放性製剤を得た。

#### 【0020】実施例3

実施例1のヒドロキシプロピルセルロースに換えてメチルセルロース（メトロゾSM；信越化学）150gを用いた以外は実施例1と同様にして、アセトアミノフェンを300mg中150mg含有する浮遊型徐放性製剤を得た。

#### 【0021】実施例4

実施例1のヒドロキシプロピルセルロースに換えてポリビニルアルコール（ボパール；信越化学）150gを用いた以外は実施例1と同様にして、アセトアミノフェンを300mg中150mg含有する浮遊型徐放性製剤を得た。

#### 【0022】実施例5

\* 実施例1のヒドロキシプロピルセルロースに換えてカルボキシビニルコポリマー（カーボボール；中外貿易）75gを用いた以外は実施例1と同様にして、アセトアミノフェンを300mg中150mg含有する浮遊型徐放性製剤を得た。

#### 【0023】実施例6

実施例1のヒドロキシプロピルセルロースに換えてプルラン（PI-20；林原商事）150gを用いた以外は実施例1と同様にして、アセトアミノフェンを300mg中150mg含有する浮遊型徐放性製剤を得た。

#### 【0024】比較例

アセトアミノフェン150gとヒドロキシプロピルセルロース（HPC-M；日本遭達）15gと直打用乳糖（ダイラクトース；フロイント産業）135gを良く混合し、ロータリー打錠機で錠剤を製した。得られた錠剤は、アセトアミノフェンを300mg中150mg含有する裸錠である。

#### 【0025】試験例

実施例1～6および比較例の各製剤を被検試料として、日本薬局方（第12改正）の溶出試験法に従って溶出試験を行った。なお、溶出試験の条件としては、回転数100rpmのパドル法を用い、試験液はpH1.2の日局崩壊試験1液900mlを用いた。本試験により得られた各被検試料の溶出曲線を図1に示した。

#### 【0026】溶出試験の結果、実施例1～6の各製剤

は、それぞれ用いたヒドロゲル形成性高分子の特性すなわち粘度や水に対する溶解性の違いによって持続性が異なり、薬剤に応じて様々な徐放性製剤が設計できることが明らかとなった。また、比較例の裸錠は、試験液に投入した後すぐに沈降して崩壊した。これに対し、各実施例の製剤はいずれも試験液に投入後すぐに浮遊し、薬物の溶出が終了するまで浮遊し続けた。このように、各実施例の製剤の徐放性を示す持続時間は浮遊している時間とほぼ一致し、本発明の徐放性製剤が、確実に胃液中で浮遊する浮遊能と、薬物を持続的に放出する徐放能を併せ持つことが明らかとなった。

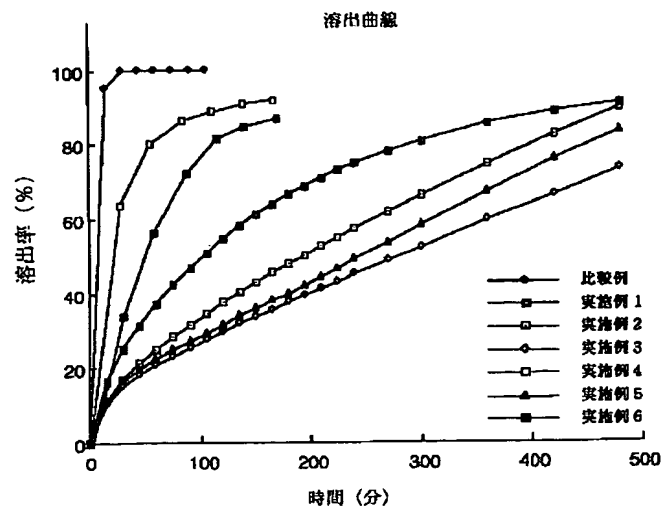
#### 【0027】

【発明の効果】本発明によれば、長時間にわたって胃内で浮遊する浮遊能を持ち、かつ薬物の放出が持続化する浮遊型徐放性製剤を製剤品質を損なうことなく容易に製造することができる。また、本発明の徐放性製剤は、製剤内部へ浸透する水の浸透速度を制御することによって任意の持続性を付与することができ、薬物の特性に応じた持続的な治療効果を安定かつ確実に引き出すことができる。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】各実施例および比較例を被検試料として行った溶出試験の結果を示す図である。

【図1】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>

A 6 1 K 45/00  
47/32  
47/34  
47/36  
47/38

識別記号

庁内整理番号

F I

A 6 1 K 47/32  
47/34  
47/36  
47/38  
9/14

技術表示箇所

C  
C  
C  
C  
K